

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**NICOTINE-CONTAINING FILM PREPARATION**

Patent Number: WO03026654  
Publication date: 2003-04-03  
Inventor(s): AWAMURA TSUTOMU (JP); SAWAI YOSHIHIRO (JP)  
Applicant(s): KYUKYU YAKUHHIN KOGYO KK (JP); AWAMURA TSUTOMU (JP); SAWAI YOSHIHIRO (JP)  
Requested Patent: ☐ WO03026654  
Application Number: WO2002JP09682 20020920  
Priority Number(s): JP20010292616 20010925  
IPC Classification: A61K31/465; A61K9/70; A61K47/10; A61K47/32; A61K47/34; A61K47/36; A61K47/38; A61K47/46; A61P25/34  
EC Classification: A61K31/465, A61K9/00M18D  
Equivalents: CA2449066, ☐ JP2003095947  
Cited Documents: WO9524172; JP3209326; JP3209327; WO9904764; JP4173730; EP0781546; JP63310818

**Abstract**

A film preparation of a three-layer structure which comprises a nicotine-containing layer having a 180° peel strength in application to a Bakelite plate of 1 to 30 g/20 mm and a solubility in water of 3 to 10 minutes and comprising nicotine and an edible water-soluble polymer; and two coating layers superposed respectively on both sides of the nicotine-containing layer; the coating layers each having a 180° peel strength in application to a Bakelite plate of 100 to 500 g/20 mm and a solubility in water of 0.5 to 3 minutes and comprising a water-soluble and non-water-absorbing polysaccharide and/or an edible polymer and a softener;

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 4 月 3 日 (03.04.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/026654 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/465, 9/70, 47/10, 47/32, 47/34, 47/36, 47/38, 47/46, A61P 25/34

小杉町戸破 3 2 番地の 7 救急薬品工業株式会社内 Toyama (JP). 澤井 義弘 (SAWAI, Yoshihiro) [JP/JP]; 〒939-0351 富山県 射水郡小杉町戸破 3 2 番地の 7 救急薬品工業株式会社内 Toyama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/09682

(22) 国際出願日: 2002 年 9 月 20 日 (20.09.2002)

(74) 代理人: 大多和 明敏, 外(OHTAWA, Akitoshi et al.); 〒105-0003 東京都 港区西新橋 二丁目 3 番 2 号 ニュー栄和ビルディング Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, KR, US.

(30) 優先権データ:  
特願2001-292616 2001 年 9 月 25 日 (25.09.2001) JP

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 救急薬品工業株式会社 (KYUKYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-0023 東京都 中央区日本橋本町 四丁目 2 番 1 0 号 Tokyo (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(72) 発明者; および

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 栗村 努 (AWA-MURA, Tsutomu) [JP/JP]; 〒939-0351 富山県 射水郡

(54) Title: NICOTINE-CONTAINING FILM PREPARATION

(54) 発明の名称: ニコチン含有フィルム製剤

(57) Abstract: A film preparation of a three-layer structure which comprises: a nicotine-containing layer having a 180° peel strength in application to a Bakelite plate of 1 to 30 g/20 mm and a solubility in water of 3 to 10 minutes and comprising nicotine and an edible water-soluble polymer; and two coating layers superposed respectively on both sides of the nicotine-containing layer, the coating layers each having a 180° peel strength in application to a Bakelite plate of 100 to 500 g/20 mm and a solubility in water of 0.5 to 3 minutes and comprising a water-soluble and non-water-absorbing polysaccharide and/or an edible polymer and a softener.

(57) 要約:

ベークライト板に対する180度剥離力が1~30 g / 20mmであり、水に対する溶解性が3~10分であるニコチン及び可食性水溶性高分子物質から成るニコチン含有層の両面に、ベークライト板に対する180度剥離力が100~500 g / 20mmであり、水に対する溶解性が0.5~3分である水溶性且つ非吸水性の多糖類及び／又は可食性高分子物質及び軟化剤から成るコーティング層を積層した三層構造のフィルム製剤。

## 明細書

## ニコチン含有フィルム製剤

## 技術分野

本発明は、禁煙或いは節煙のための補助手段として使用するニコチン含有の口腔内粘膜貼付用のフィルム製剤に関する。更に詳しくは、口腔粘膜に接着可能なコーティング層を、ニコチン含有の薬剤層の面に設けた三層構造のフィルム製剤に関する。

## 背景技術

口腔内粘膜を通してのニコチン投与に関する製剤についてはいくつかのものが知られている。例えば舌下又は口腔内投与用の錠剤（例えば特許文献1および2参照）、舐剤（例えば特許文献3および4参照）、炭水化物粉末マトリックス（例えば特許文献5参照）、トローチ剤（例えば特許文献6参照：具体的には錠剤タイプのトローチ）、カプセル剤（例えば特許文献7参照）、唾液溶解性製剤、各種製剤がありクレーム中に貼付剤らしきものも見られるが具体例は全く見られない（例えば特許文献8および9参照）、口腔内粘膜貼付剤（例えば特許文献10参照、特許文献11参照、特許文献12参照、特許文献13参照）などが知られている。

## 従来技術

[特許文献1]

特表平6-502622号公報(第1～2頁)

[特許文献 2]

特表平5-504949号(第1～2頁)

[特許文献 3]

特表平9-505553号(第1～2頁)

[特許文献 4]

特開平9-286729号(第1～2頁)

[特許文献 5]

特開平9-286729号(第1～2頁)

[特許文献 6]

特表2000-504028号(第1～2頁)

[特許文献 7]

特許第2602043号(第1～2頁)

[特許文献 8]

特許第2958663号(第1～2頁)

[特許文献 9]

特開平11-315023号他(第1～2頁)

[特許文献 10]

特開平3-209626号(第1～2頁)

[特許文献 1 1]

特開平3-209627号(第1～2頁)

[特許文献 1 2]

特開昭62-178513号(第1～2頁)

[特許文献 1 3]

特開昭63-227522号(第1～2頁)

従来の口腔内粘膜を通してのニコチン投与製剤については、それぞれ工夫はされているが違和感のあるものも多く、又噛み砕かれたり、飲み込まれたりし易いもの、又構造が複雑であり、従って製法が煩雑であったり、徐放性が不十分とか、再現性が良くないとか、或いは徐放性のコントロールが困難といった問題があった。

そして、口腔内粘膜よりニコチンを吸収せしめるに当たり、フィルム製剤の溶解時間が特に規定されることはないが、あまり早く溶解してしまうと有効成分が口腔内に留まりにくく、十分に吸収されない。又違和感が少ないとはいえ、必要以上長く上顎に付着していると、その間に飲食をしようとした場合、ニコチン自身の味などにより、逆に邪魔になり好ましくない等の問題がある。

本発明は、粘膜に容易に付着し、ニコチンの適切な徐放性を有しその再現性が良く、そして柔軟性に富むとともに弾力性があり、適用時違和感がないニコチンフィルム剤を提供するものである。

発明の開示

本発明者らは、前記の課題を解決すべく、即ち、適切な徐放性を有し、適用時違和感がないニコチン含有フィルム剤を提供すべく鋭意検討した結果、特定の剥離力と溶解性を有するコーティング層と、コーティング層とは異なる特定の剥離力と溶解性を有するニコチン含有層とを一定の厚さになるように組合わせることにより適切な徐放性を持ち、適用時違和感がなく、粘膜への付着が容易であるフィルム製剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、(1) ベークライト板に対する180度剥離力が1~30 g/20mmであり、水に対する溶解性が3~10分であるニコチン及び可食性水溶性高分子物質から成るニコチン含有層の両面に、ベークライト板に対する180度剥離力が100~500 g/20mmであり、水に対する溶解性が0.5~3分である水溶性且つ非吸水性の多糖類及び/又は可食性高分子物質及び軟化剤から成るコーティング層を積層した三層構造のフィルム製剤、(2) 0.1%水溶液のpHが3~9である(1)記載のフィルム製剤、(3) 一製剤単位におけるニコチンの含有量が、0.1~5mgである(1)記載のフィルム製剤、(4) 一製剤単位の溶解時間が10~30分である(1)記載のフィルム製剤、(5) フィルム強度が、2~5kg/20mmである(1)記載のフィルム製剤、(6) ニコチン含有層の厚さが250~500 $\mu$ mで、コーティング層の厚さが5~30 $\mu$ mであり、三層の厚さが260~560 $\mu$ mである(1)記載のフィルム製剤、(7) コーティング層がショ糖脂肪酸エステルを含有する(1)記載のフィルム製剤、(8) ニコチン含有層がポリエチレングリコールを含有する(1)記載のフィルム製剤、(9) 水溶性且つ非吸湿性

多糖類が水溶性澱粉、プルラン、プルランエーテル（メチル、エチル、プロピル）及びプルランエステル（アセテート、ブチレート）の少なくとも一つであり、軟化剤がグリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、D-ソルビトール、マルチトール、マンニトール及びキシリトールの少なくとも一つであり、可食性水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルエチルセルロース（HPEC）、メチルセルロース（MC）、水溶性エチルセルロース（EC）、水溶性ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム（CMC・Na）、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリビニルピロリドン（PVP）、カルボキシビニルポリマー、アルギン酸ナトリウム及びアクリル酸ナトリウムの少なくとも一つであり、可食性高分子物質が、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルエチルセルロース（HPEC）、メチルセルロース（MC）、エチルセルロース（EC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム（CMC・Na）、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリビニルピロリドン（PVP）、カルボキシビニルポリマー、アルギン酸ナトリウム、アクリル酸ナトリウム、シェラック、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、ポリ酢酸ビニル、オイドラギット、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）の少なくとも一つである（1）記載のフィルム製剤、に関する。



先にニコチン含有口腔粘膜貼付剤に関するものとして特開平3-209626号（特許文献10）、特開平3-209627号（特許文献11）、特開昭62-178513号（特許文献12）及び特開昭63-227522号（特許文献13）を挙げたが、これら発明の製剤はいずれも水不溶性或いは水膨潤性の高分子物質を使用しており、粘膜への付着性の点では特に問題はないのかもしれない（実験ではピーカー壁に貼付してテストしており、実際の使用と異なる）が、貼着時間が長すぎるものと考えられ、又薬物の初期放出が十分でないことが考えられる。本発明のフィルム製剤は10～30分で完全に溶解してしまい、違和感も不快感もなく、ニコチンも充分吸収されるものである。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明を更に詳細に説明する。

本発明においては、コーティング層は、水溶性且つ非吸水性の多糖類及び／又は可食性高分子物質及び軟化剤から成る。該コーティング層は水溶性且つ吸水性でない多糖類であるプルラン等を主体とするので、製品の表面保護的役目を果たす。本発明フィルム剤は上下両面がプルラン主体の薄層であるため、上顎に押し付けると、上顎部分の水分によりコーティング層は直ぐに溶けて（0.5～3分）、ニコチン含有層が上顎に接触して付着し、直ぐに剥がれるようなことはない。そしてこのニコチン含有層が10～30分で溶解し、ニコチンを放出し粘膜から吸収される。

本発明で用いられる水溶性且つ非吸水性の多糖類としては、水溶性

澱粉、プルラン、プルランエーテル（メチル、エチル、プロピル）やプルランエステル（アセテート、ブチレート）が挙げられるが、プルランが好適に用いられる。軟化剤としてはグリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、D-ソルビトール、マルチトール、マンニトール、キシリトール等が挙げられるが、D-ソルビトールが好適に用いられる。可食性水溶性高分子物質としては特に制限はなく、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルエチルセルロース（HPEC）、メチルセルロース（MC）、水溶性エチルセルロース（EC）、水溶性ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム（CMC・Na）、ポリビニールアルコール（PVA）、ポリビニルピロリドン（PVP）、カルボキシビニルポリマー、アルギン酸ナトリウム等が挙げられるが、HPCやPVP（特にポリビニルピロリドンK-90）が好適に用いられる。可食性高分子物質としては、上記可食性水溶性高分子物質の他水不溶性の高分子物質、例えば水不溶性エチルセルロース、水不溶性ヒドロキシエチルセルロース、シェラック、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、ポリ酢酸ビニルや、水膨潤性の高分子物質、例えばオイドラギット、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）等が挙げられる。ポリエチレングリコールとしては、マクロゴール300やマクロゴール400が挙げられるがマクロゴール400が好適である。本発明では、上記の成分の他に甘味料や香料を用いることが出来る。甘味料としては例えばサッカリン、サッカリンナトリウム、

アスパルテーム、ステビオサイド、砂糖、果糖及びグルコースなどが使用できる。香料は各種のものが使用できる。

本発明のニコチン含有層はニコチン及び可食性水溶性高分子物質からなる。

本発明で用いるニコチンは、グレイド99%以上のものが望ましい。グレイドの低いものは刺激が強く適切でない。本発明において、ニコチンの一製剤単位における含有量は0.1~5mgである。主な粘着成分である可食性水溶性高分子物質としては特に制限はなく、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルエチルセルロース (HPEC)、メチルセルロース (MC)、水溶性エチルセルロース (EC)、水溶性ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム (CMC・Na)、ポリビニールアルコール (PVA)、ポリビニルピロリドン (PVP)、カルボキシビニルポリマー、アルギン酸ナトリウム等が挙げられるが、HPCやPVP (特にポリビニルピロリドンK-90) が好適に用いられる。可食性水溶性高分子物質の配合比率は、製剤全体に対して40~90%である。甘味料は同じく0.2~0.8%、水溶性且つ非吸水性の多糖類の配合比率は同じく3~6%、軟化剤は同じく0.5~2%、可食性高分子物質の配合比は同じく3~6%がよい。更にポリエチレングリコールは同じく1~10%が良い。

本フィルム製剤において、コーティング層の厚さは5~30 $\mu$ m、ニコチン含有層の厚さは250~500 $\mu$ mが適切である。そして全

体としての厚さは260～560  $\mu\text{m}$ が適切である。コーティング層が厚くなり過ぎると、製剤の柔軟性が失われ、又溶け易いとはいっても、厚いことにより多少時間がかかり、口腔内(上顎)にスムーズに付着しなくなる。逆に薄すぎると塗工時に厚さにムラが出来易くなり、極端な場合、塗工されない部分が出る恐れがあり、そのような場合はニコチン含有層の保護が不十分になる。ニコチン含有層が厚くなり過ぎると、溶解時間が長くなり好ましくない。逆に薄い場合は持続時間が短くなってしまい、薬効が十分に発揮されない恐れがある。

本発明の如き製剤について、溶解時間に関し、特に規定があるわけではないが、上記の如き性質を持った材料を用い、上記の如き厚さにすることによって本発明製剤は10～30分で溶解する。10分より早いとニコチンが粘膜より十分に吸収されず、30分より遅いと色々と不都合な点が出てくる。

本発明フィルム製剤のニコチン含有層、コーティング層のベークライト板に対する剥離力はそれぞれ3～10分と0.5～3分である。ベークライト板に対する剥離力は下記のごとく測定した。ニコチン含有層膏体、或いはコーティング層膏体を厚さ10  $\mu\text{m}$ のPETフィルム上に展延し、それぞれ厚さ100  $\mu\text{m}$ のフィルム作成する。これらフィルムを2×5 cmのサイズに切断し、試験片とする。試験片の膏体面に精製水200  $\mu\text{m l}$ を均等に浸みこませてから、ベークライト板に貼り付け、試験片の上から850 g重のローラーをかけ、膏体面をベークライト板に接着させる。その後試験片の辺縁部をレオメーターの重量測定部に接続したクリップで挟み、試験台を20 cm/minの速さ

で下降させ、各膏体をベークライトに対する剥離力とする（レオメーターは株式会社レオテック製、RT-3020D-CW型を使用した）。

ニコチン含有層のベークライト板に対する剥離力は $1 \sim 30 \text{ g} / 20 \text{ mm}$ が適切である。 $1 \text{ g} / 20 \text{ mm}$ より低いとコーティング層との相着が不充分になり、 $30 \text{ g} / 20 \text{ mm}$ より高いと製造が困難になり、展延した場合、基板フィルムから剥がれにくくなり、一応製品とした場合でも上顎に付着しにくくなる等の問題がある。

又コーティング層のベークライト板に対する剥離力は $100 \sim 500 \text{ g} / 20 \text{ mm}$ が適切である。 $100 \text{ g} / 20 \text{ mm}$ より低いと口腔内（上顎）への付着が困難になり、 $500 \text{ g} / 20 \text{ mm}$ より高いと製造が困難になる。

水に対する溶解性は下記のごとく測定した。

ニコチン含有層及びコーティング層を上記と同様に各々 $100 \mu \text{ m}$ のフィルムになるように作成する。これらを、 $1.5 \times 1.5 \text{ cm}$ のサイズに裁断し試験片とする。該試験片をとり、試験液に精製水 $900 \text{ mL}$ を用い、日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法により、シンカーを使用し毎分50回転で試験を行う。目視にて完全溶解を確認し、溶解時間を溶解性とした。ニコチン含有層の水に対する溶解性は $3 \sim 10$ 分が適切である。3分より早いとニコチン効果が期待されず、10分より長いと口腔内での違和感を感じる可能性がある。又コーティング層の水に対する溶解性は $0.5 \sim 3$ 分が適切である。0.5分より早い或いは3分より長いと口腔内（上顎）に付着困難である。

本発明フィルム製剤のpH(0.1%水溶液)は、3～9が適切である。  
本フィルム製剤一枚を精製水10mlに溶解し測定する。pHが3より低い、或いは9より高いと粘膜への刺激が起こる恐れがある。

本発明フィルム製剤の溶解時間は上記の如く10～30分が適切である。

溶解時間は、健常人(7名)により、本品1枚を上顎に貼付し、完全に溶解する時間を測定した(官能試験)。

本発明フィルム製剤の強度は2～5kg/20mmが適切である。

本フィルム製剤を2×5cm(測定長さ3cm)のサイズに裁断し試験片とする。その試験片の辺縁部(2cm幅部)をレオメーターの重量測定部に接続し、試験台を20cm/minの速度で下降させ、本フィルム製剤を破断させ、その時に必要とした破断強度を測定する。強度が2kg/20mmより弱いと期待される溶解時間が得られず、5kg/20mmより強いとフィルムが割れてしまう恐れがある。

## 実施例

以下に実施例及び参考例を示すが、本発明はこれら実施例に制限されるものではない。

### 実施例 1

適量の精製水にプルラン79.5g、D-ソルビトール20.0g及びショ糖脂肪酸エステル0.5gを加えて攪拌溶解してコーティング層溶液とする。別に適量のエタノールに、ニコチン2.0g、酸化チタン4.0g、マク

ロゴール400 8.0 g、l-メントール1.0 g、サッカリンナトリウム0.5 g、香料0.1 g 及びヒドロキシプロピルセルロース (L) 84.4 g を加えて攪拌溶解してニコチン含有層溶液とする。次に、コーティング層溶液をポリエステル剥離フィルム上に展延乾燥して厚さ約10  $\mu$  m のフィルムとする。その上にニコチン含有層溶液を展延乾燥して厚さ約330  $\mu$  m のフィルムとする。最後にその上にコーティング層溶液を展延乾燥して厚さ約10  $\mu$  m のフィルムとする。このように積層し全体として約350  $\mu$  m のフィルム状製品とする。これを直径12mmの円形状に打ち抜きニコチン含有フィルム剤を得た。

以下、実施例2と3及び比較例1と2を実施例1と同様にして実施した。これらの結果を表1に示す。

表 1

| 層       | 原料名         |             | 実施例1  | 実施例2 | 実施例3 | 比較例1 | 比較例2 |
|---------|-------------|-------------|-------|------|------|------|------|
| コーティング層 | プルランPI-20   |             | 79.5  |      |      |      | 22.0 |
|         | D-ソルビトール    |             | 20.0  |      |      |      | 75.0 |
|         | ショ糖脂肪酸エステル  |             | 0.5   |      |      |      | 3.0  |
| ニコチン含有層 | ニコチン        |             | 2.0   | 2.0  | 2.0  | 2.0  | 2.0  |
|         | 酸化チタン       |             | 4.0   |      | 4.0  |      |      |
|         | PEG400      |             | 8.0   | 5.0  | 5.0  | 10.0 | 10.0 |
|         | HPC-L       |             | 84.4  | 51.0 | 82.4 | 38.0 | 38.0 |
|         | PVP K90     |             |       | 40.0 |      |      |      |
|         | PVP K30     |             |       |      |      | 50.0 | 50.0 |
|         | エチルセルロース    |             |       |      |      |      |      |
|         | l-メントール     |             | 1.0   |      | 1.0  |      |      |
|         | サッカリンナトリウム  |             | 0.5   |      | 0.5  |      |      |
|         | クエン酸        |             |       | 2.0  | 5.0  |      |      |
|         | 香料          |             | 0.1   |      | 0.1  |      |      |
| 請求項1    | ニコチン含有層     | 剥離力(g/20mm) | 5.6   | 5.0  | 5.3  | 35.0 | 35.0 |
|         |             | 溶解性(分)      | 5.0   | 3.8  | 5.0  | 2.8  | 2.8  |
|         | コーティング層     | 剥離力(g/20mm) | 298.7 |      |      |      | 85.0 |
|         |             | 溶解性(分)      | 1.5   |      |      |      | 0.4  |
| 請求項2    | pH          |             | 8.85  | 6.80 | 3.56 | 9.20 | 9.20 |
| 請求項3    | ニコチン含有量(mg) |             | 1.0   |      |      |      |      |
| 請求項4    | 溶解時間(分)     |             | 21.0  | 18.0 | 20.9 | 9.0  | 8.0  |
| 請求項5    | 強度(Kg/20mm) |             | 2.8   | 2.6  | 3.0  | 1.8  | 1.7  |
| 請求項6    | ニコチン含有層(μm) |             | 350   | 370  | 350  | 390  | 380  |
|         | コーティング層(μm) |             | 10    |      |      |      |      |

## 比較例 1

ニコチン含有層の溶解性が高い(2.8分)ので、溶解時間は適正時間よりも早く(9.0分)なり、徐放性の点で問題がある。pHが高く粘膜に刺激を与える。ニコチン含有層の剥離力が高いので製造が困難である。例えばPETフィルム上に展延した場合PETフィルムから剥がれにくくなる。

## 比較例 2

コーティング層の剥離力が低く、接着力が小さいので上顎に付着しにくくなる。他の点については比較例1と同様である。



## 発明の効果

本発明のニコチンフィルム剤は、溶解性が低く徐放性であり、ニコチン含有層の剥離力及びコーティング層の剥離力が適度であるので、粘膜への付着が容易であると共に製造が容易である。又、本発明のニコチンフィルム剤はそのpHは3－9であり、粘膜への刺激がなく、柔軟性に富むと共に弾力性がある、適用時に違和感のないものである。

## 産業上の利用可能性

本発明のニコチンフィルム剤は、粘膜に容易に付着し、ニコチンの適切な徐放性を有しその再現性が良く、そして柔軟性に富むとともに弾力性がある、適用時違和感がないものであり、禁煙或いは節煙のための補助手段として使用する口腔内粘膜貼付用フィルム製剤として有用である。

## 請求の範囲

1. ベークライト板に対する180度剥離力が1～30 g / 20mmであり、水に対する溶解性が3～10分であるニコチン及び可食性水溶性高分子物質から成るニコチン含有層の両面に、ベークライト板に対する180度剥離力が100～500 g / 20mmであり、水に対する溶解性が0.5～3分である水溶性且つ非吸水性の多糖類及び／又は可食性高分子物質及び軟化剤から成るコーティング層を積層した三層構造のフィルム製剤。
2. 0.1%水溶液のpHが3～9である請求項1記載のフィルム製剤。
3. 一製剤単位におけるニコチンの含有量が、0.1～5mgである請求項1記載のフィルム製剤。
4. 一製剤単位の溶解時間が10～30分である請求項1記載のフィルム製剤。
5. フィルム強度が、2～5 kg / 20mmである請求項1記載のフィルム製剤。
6. ニコチン含有層の厚さが250～500  $\mu$ mで、コーティング層の厚さが5～30  $\mu$ mであり、三層の厚さが260～560  $\mu$ mである請求項1記載のフィルム製剤。
7. コーティング層がショ糖脂肪酸エステルを含有する請求項1記載のフィルム製剤。
8. ニコチン含有層がポリエチレングリコールを含有する請求項1記載のフィルム製剤。

9. 水溶性且つ非吸湿性多糖類が水溶性澱粉、プルラン、プルランエーテル（メチル、エチル、プロピル）及びプルランエステル（アセテート、ブチレート）の少なくとも一つであり、軟化剤がグリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、D-ソルビトール、マルチトール、マンニトール及びキシリトールの少なくとも一つであり、可食性水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルエチルセルロース（HPEC）、メチルセルロース（MC）、水溶性エチルセルロース（EC）、水溶性ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム（CMC・Na）、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリビニルピロリドン（PVP）、カルボキシビニルポリマー、アルギン酸ナトリウム及びアクリル酸ナトリウムの少なくとも一つであり、可食性高分子物質が、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルエチルセルロース（HPEC）、メチルセルロース（MC）、エチルセルロース（EC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム（CMC・Na）、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリビニルピロリドン（PVP）、カルボキシビニルポリマー、アルギン酸ナトリウム、アクリル酸ナトリウム、シェラック、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、ポリ酢酸ビニール、オイドラギット、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）の少なくとも一つである請求項1記載のフィルム製剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/09682

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/465, 9/70, 47/10, 47/32, 47/34, 47/36, 47/38,  
47/46, A61P25/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/465, 9/70, 47/10, 47/32, 47/34, 47/36, 47/38,  
47/46, A61P25/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y         | WO 95/24172 A1 (THERATECH INC.),<br>14 September, 1995 (14.09.95),<br>& AU 9518318 A & ZA 9501427 A<br>& EP 743842 A1 & US 5626866 A<br>& TW 312624 A & JP 9-509960 A<br>& KR 97701027 A & CN 1143314 A | 1-8                   |
| Y         | JP 3-209326 A (TEIKOKU SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA),<br>12 September, 1991 (12.09.91),<br>(Family: none)   | 1-8                   |
| Y         | JP 3-209327 A (TEIKOKU SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA),<br>12 September, 1991 (12.09.91),<br>(Family: none)   | 1-8                   |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

|   |  |
|---|--|
| * Special categories of cited documents:  | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone   |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date  | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family  |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  |  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  |  |

Date of the actual completion of the international search  
18 November, 2002 (18.11.02)

Date of mailing of the international search report  
03 December, 2002 (03.12.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/09682

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y         | WO 99/04764 A1 (PERIO PROD. LTD.),<br>04 February, 1999 (04.02.99),<br>& AU 9885784 A & NO 200000284 A<br>& EP 1003483 A1 & CZ 200000181 A<br>& BR 9811478 A & HU 200002490 A<br>& JP 2001-510788 A & KR 2001021911 A | 1-8                   |
| Y         | JP 4-173730 A (LION CORP.),<br>22 June, 1992 (22.06.92),<br>(Family: none)  | 1-8                   |
| Y         | EP 781546 A1 (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.),<br>02 July, 1997 (02.07.97),<br>& JP 9-235220 A & US 5914118 A   | 1-8                   |
| Y         | JP 63-310818 A (SATO SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA),<br>19 December, 1988 (19.12.88),<br>(Family: none)  | 1-8                   |

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/465, 9/70, 47/10, 47/32, 47/34, 47/36, 47/38, 47/46, A61P25/34

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/465, 9/70, 47/10, 47/32, 47/34, 47/36, 47/38, 47/46, A61P25/34

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| Y               | WO 95/24172 A1 (THERATECH INC.) 1995. 09. 14 &<br>AU 9518318 A & ZA 9501427 A & EP 743842 A1 & US 5626866 A &<br>TW 312624 A & JP 9-509960 A & KR 97701027 A & CN 1143314 A | 1-8              |
| Y               | JP 3-209326 A (TEIKOKU SEIYAKU K.K.) 1991. 09. 12<br>(ファミリーなし)  | 1-8              |
| Y               | JP 3-209327 A (TEIKOKU SEIYAKU K.K.) 1991. 09. 12<br>(ファミリーなし)  | 1-8              |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 11. 02

国際調査報告の発送日

03.12.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |  |                  |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| Y                     | WO 99/04764 A1 (PERIO PROD. LTD. ) 1999. 02. 04 &<br>AU 9885784 A & NO 200000284 A & EP 1003483 A1 &<br>CZ 200000181 A & BR 9811478 A & HU 200002490 A &<br>JP 2001-510788 A & KR 2001021911 A | 1-8              |
| Y                     | JP 4-173730 A (LION CORP. ) 1992. 06. 22 (ファミリーなし)   | 1-8              |
| Y                     | EP 781546 A1 (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD. ) 1997. 07. 02 &<br>JP 9-235220 A & US 5914118 A  | 1-8              |
| Y                     | JP 63-310818 A (SATO SEIYAKU K. K. ) 1988. 12. 19<br>(ファミリーなし)   | 1-8              |